

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP02/13557

REC'D	23 MAR 2003
WIPO	PCT

23

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2001年12月26日

出願番号

Application Number:

特願2001-393016

[ST.10/C]:

[JP2001-393016]

出願人

Applicant(s):

明治製菓株式会社

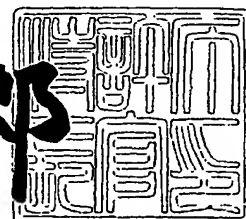
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月12日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3005866

【書類名】 特許願

【整理番号】 PM1663

【提出日】 平成13年12月26日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 石倉 豊昭

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 石澤 孝之

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 末棟 健志

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 石渡 真由美

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 宇田川 周子

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 非晶質および非晶質を含有する医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピンを塩化メチレンに溶解後、これを噴霧乾燥することを特徴とする2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピン非晶質。

【請求項 2】 請求項 1 記載の非晶質と、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する組成物。

【請求項 3】 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピンと、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを塩化メチレン／低級アルコール混合溶媒に溶解後、これを噴霧乾燥することを特徴とする非晶質化した2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピンと、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する組成物。

【請求項 4】 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピンを 1 とした場合、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合比率が、重量比で0.01～2の範囲である請求項 2 または請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】 請求項 1 記載の非晶質または請求項 2～4 いずれか1項記載の組成物と、医薬上許容される担体を含有する経口投与用の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、溶解性および吸収性が改善された非晶質化した2-(1-イソプロポキ

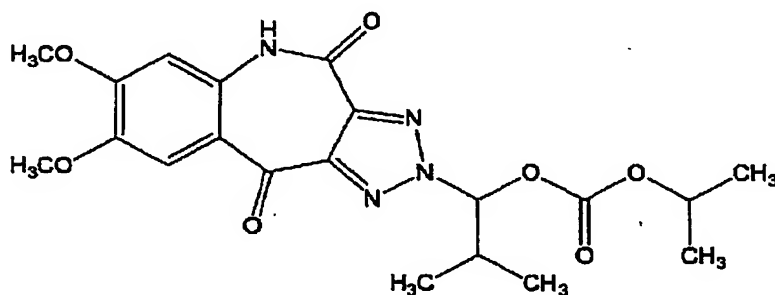
シカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピンおよびこれを含有する医薬組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピン（以下、本明細書において「化合物A」と称する。）は、下記の化学構造を示す、W099/16770に開示された化合物であり、経口投与後に肥満細胞の膜安定化作用とアレルギー性炎症に対する抑制作用を発揮することから、各種の経口抗アレルギー剤として臨床での利用が期待されている。しかしながら、結晶として供給される化合物Aは難溶性であるため、そのままの形態で製剤に供しても消化管内でほとんど溶解せず、生体内に吸収されにくいことから、経口製剤を設計・製造するうえで、化合物Aの溶解性および吸収性の改善が望まれている。

【化1】



【0003】

上記に記載の化合物Aの溶解性および吸収性を改善させる目的で、これまでに種々の方法を試みた。化合物Aは、製剤学的に許容されるpH範囲にて解離またはプロトン化する官能基をその構造中に有していないため、酸または塩基性の添加物を用いて化合物Aを溶解させることは困難であった。また、シクロデキストリン類などの包摂化合物や各種界面活性剤、高分子化合物などを添加しても、結晶として供給される化合物Aを実質的に可溶化することは困難であった。さらに

、化合物Aは、グリセリンやプロピレングリコール、マクロゴール400などにも、製剤学的に利用できる程度には溶解しなかった。また微粉碎による易吸収性薬物を開示している特開昭62-185013号に記載の内容に準拠して得られた化合物Aの微粉碎結晶をイヌなどの実験動物に経口投与したが、製剤として期待し得るほどの吸収率の改善は認められなかった。

#### 【0004】

このような難溶性の結晶性化合物の溶解性を改善する手法として、非晶質に変換する方法（例えば、Yu L., Advanced Drug Delivery Reviews 48巻、29頁、2001年）が知られている。具体的な方法として、加熱溶融法、難溶性溶媒添加による急速晶析、凍結乾燥、噴霧乾燥、固体分散体の調製、メカノケミカル変換（粉碎など）、結晶性水和物からの脱水和、などが挙げられる。しかしながら、結晶として供給される化合物Aは、融点と分解点とが近接しているため加熱溶融すると分解を生じる、急速晶析法によっても結晶として析出する、凍結乾燥溶媒として適切な溶媒がない、熱可塑性物質中にも加熱溶融せずまた各種添加物とともに溶媒に溶解させても減圧留去中に結晶が析出する（溶融法または溶媒留去法による固体分散体の調製ができない）、粉碎やエクストルーダー処理を施したが非晶質にならないまたは分解物を生じる、水和物を形成しない、など薬物を非晶質化する一般的に知られている手法の多くが適用できなかった。

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

結晶として供給される化合物Aは難溶性であるため、これをそのままの形態で製剤に供しても消化管内でほとんど溶解せず、生体内に吸収されにくい。一般的に吸収性の低い化合物は、吸収のバラつきが大きくなることから、その有効性に関して再現性が得られにくく、臨床上大きな問題となる可能性がある。このようなことから、本発明の課題は、化合物Aを非晶質に変換し、溶解性および吸収性を高めるための組成を確立することにある。

#### 【0006】

##### 【課題を解決するための手段】

化合物Aにつき、非晶質に変換するための一般的な手段を試みたが、その多く

が適用できなかった。この課題を解決すべく、本発明者が鋭意研究を重ねた結果、化合物Aを溶媒に溶解させて噴霧乾燥することにより、得られる噴霧乾燥物の結晶化度が有意に低下することを見出した。しかし、化合物Aは水だけでなく各種溶媒にも難溶性であり、噴霧乾燥するうえで適切な溶媒の選択が課題となった。更なる鋭意検討の結果、本発明者は、ある種の限られた溶媒に化合物Aを溶解した後これを濃縮し、必要により、製剤学的に配合することが一般に許容され得る高分子化合物を加え、得られる溶液を噴霧乾燥することで、化合物Aを非晶質に変換し得ることを見出した。さらに、そのような高分子化合物の中でも特に、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合することにより、非晶質化した化合物Aの結晶化を抑制する効果があることを見出し、本発明を完成するに至った。

## 【0007】

なお、本発明における非晶質とは、粉末X線回折装置にて固有の回折ピークを与えることのない固相状態にあるものと位置づける。また、本発明における濃度は、重量百分率を意味する。

## 【0008】

すなわち本発明は、

(1) 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンを塩化メチレンに溶解後、これを噴霧乾燥することを特徴とする2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン非晶質

(2) (1)記載の非晶質と、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する組成物

(3) 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンと、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを塩化メチレン／低級アルコール混合溶媒に溶解後、これを噴霧乾燥することを特徴とする非晶質化した2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジ

メトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピンと、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する組成物

(4) 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピンを1とした場合、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合比率が、重量比で0.01～2の範囲である(2)または(3)記載の組成物

(5) (1) 記載の非晶質または(2)～(4) いずれか1記載の組成物と、医薬上許容される担体を含有する経口投与用の医薬組成物に関する。

#### 【0009】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明をさらに詳細に説明する。結晶として供給される化合物Aは、水だけでなく汎用される溶媒にも難溶性であり、塩化メチレン中にも約1%しか溶解しない。ところが意外にも、化合物Aは塩化メチレン中に一旦溶解すれば、濃縮して15%を超える濃度になっても、結晶として析出しないことを本発明者は見出した。また、このような濃縮操作の有無に関係なく、化合物Aの塩化メチレン溶液を噴霧乾燥することにより、得られる物質は化合物Aの非晶質であることを見出した。

#### 【0010】

噴霧乾燥物の回収効率を高める目的で、または、噴霧乾燥処理時間を短縮する目的で、噴霧乾燥に用いる溶液の濃度は高く設定されるのが一般的であり、化合物Aの場合も上記の濃縮操作を施すことが望ましい。

#### 【0011】

一方、塩化メチレン中の化合物Aの濃度が15%を超えると、噴霧前の塩化メチレン溶液中に化合物Aの結晶が析出したり、または、通常の噴霧乾燥機を用いた場合には噴霧後の乾燥過程で結晶が混入したりするので、好ましくない。このようなことから、噴霧乾燥に供する塩化メチレン溶液中の化合物Aの濃度は、好



ましくは1～15%の範囲であり、より好ましくは3～10%の範囲である。

【0012】

なお、化合物Aは、必要により、製剤学的に配合することが一般に許容され得る高分子化合物を配合して噴霧乾燥することも可能で、得られた物質が非晶質であることを本発明者は確認した。そのような高分子化合物としては、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸コポリマーL、アミノアルキルメタクリルアクリレート コポリマーE、酢酸ビニル・ビニルピロリドン共重合物などが挙げられる。

【0013】

ただし、これらの高分子化合物の中には塩化メチレンだけでは溶解しないか、または、溶解速度が遅いものが含まれる。そのような高分子化合物として、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLなどが挙げられる。そのような場合、噴霧乾燥に供する溶液の溶媒として、塩化メチレンにメタノールやエタノールなどの低級アルコールを加えた混合溶媒を用いることで溶解させることができる。したがって、化合物Aを塩化メチレン中に溶解させた後、必要があればこれを濃縮し、その溶解液または濃縮液と低級アルコールとの混合溶液にそれらの高分子化合物を溶解させることで、噴霧乾燥に供するための混合溶液を得ることができる。

【0014】

噴霧乾燥を実施する装置は、一般に食品や医薬品、各種化学工業などの分野で使用されているものと同様の装置が使用可能である。ただし、噴霧乾燥に供するための溶液に低級アルコールを加える場合には、防爆仕様の噴霧乾燥機を使用する必要がある。

【0015】

化合物Aは、噴霧乾燥工程におけるミスト形成から乾燥までに要する時間が長

くなると、結晶と非晶質とが混在してしまう傾向が強い。結晶が混在しない非晶質を得るためには、噴霧ミスト径を極力小さくすることが好ましい。そのため、噴霧乾燥機の下記稼働条件以外に溶液噴霧装置の仕様や能力が重要な要素となる。噴霧装置としては、ロータリーアトマイザーよりは二流体または四流体ノズルを用いることが望ましい。ただし、それらの稼働条件にも関係するため、必ずしもこれに限定するものではない。

## 【0016】

化合物Aの噴霧乾燥において上記のように噴霧ミスト径を小さくするため、得られる噴霧乾燥物の粒子径も小さくなる。噴霧乾燥物の捕集にあたっては、一般的に用いられるサイクロン以外に各種のフィルターを用いることもできる。

## 【0017】

噴霧乾燥機の稼働条件として、缶体内への給気は、溶媒が塩化メチレンの場合には圧縮空気を含めて、噴霧乾燥に一般的に用いられる気体を用いることができる。溶媒が塩化メチレンと低級アルコールとの混合溶媒である場合には窒素ガスなどの酸素を含まない防爆用の気体を用いる。給気温度は40～120℃の範囲内に設定することが好ましく、より好ましくは50～100℃の範囲内に設定することである。噴霧ノズルを用いてミストを形成させる場合、給気圧は0.05～1.5MPaの範囲に設定することが好ましく、上述のように噴霧ミスト径を小さくするうえで、さらに好ましくは0.1～0.7MPaの範囲である。化合物Aを含む溶液の送液速度は、噴霧ミストの形成方式の違いや給気圧の設定、さらには噴霧乾燥機の規模によっても変わり得るため、特に限定されるものではない。

## 【0018】

上記の方法で得られる化合物Aの非晶質および組成物を水中で懸濁させると、その溶解濃度が経時的に低下するものが散見された。このような溶解濃度の低下は、非晶質の化合物Aが結晶化することに起因することが明らかになった。このような溶解濃度低下の原因となる結晶化は、製剤の溶出挙動として好ましいことではない。

## 【0019】

しかし、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロー

スを配合した組成物は、溶解濃度が低下しないことを見出した。これは、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースが、非晶質化した化合物Aの結晶化を抑制し、非晶質としての溶解濃度が長時間にわたり維持されることによるものと推定される。この点において、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースは他の高分子化合物と明らかに異なる効果を有することを見出した。

#### 【0020】

また、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースは、必ずしも化合物Aと共に噴霧乾燥することが必須ではなく、化合物A単独の塩化メチレン溶液を噴霧乾燥することにより得られた非晶質を用いて製剤化する場合の成分として配合されていれば良いことも、本発明者は確認した。

#### 【0021】

本発明に用いるメチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースの配合量は、意外なことにその配合量が少量であっても得られる噴霧乾燥物が非晶質状態を維持する効果が高いことが判明した。それらの好ましい配合量は、化合物Aを1とした場合の混合比率（重量比）として0.01～2の範囲、さらに好ましくは0.05～1の範囲である。

#### 【0022】

先に述べたように、化合物Aを塩化メチレン中に溶解させた後、必要があればこれを濃縮し、その溶解液または濃縮液と低級アルコールとの混合溶液にメチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを溶解させることで、噴霧乾燥に供するための混合溶液を得ることができる。

#### 【0023】

混合溶液の溶媒としての塩化メチレンと低級アルコールの混合比率は、化合物Aとメチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースの溶液として調製できるのであれば特に限定するものではない。ただし、低級アルコールの比率があまり高いと溶液中に化合物Aが結晶として析出する可能性があり、また、噴霧乾燥の乾燥温度を高くする必要が生じて結晶が混入する可能性がある。これらのことを勘案すると、塩化メチレンに対する低級アルコールの適切な

比率は、重量比で 3 倍量以下、より好ましくは 1.5 倍量以下である。

#### 【0024】

本発明の非晶質または本発明の組成物を経口投与する場合には、公知の医薬上許容される担体として、賦形剤（例えば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、リン酸水素カルシウム等）、結合剤（例えばデンプン、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等）、崩壊剤（カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）などを用いることにより、医療に通常供される錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ドライシロップ剤や、常法によるシロップを含む各種液剤の形態に処方できる。さらに、これらの各種製剤は、長時間にわたって作用が持続する徐放性製剤とすることもできる。

#### 【0025】

##### 【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明がこれらに限定されるものではない。なお、実施例および比較例の評価に用いた粉末 X 線回折装置およびその測定条件は下記のとおりである。

装置： RINT2200（理学電気(株)製）

測定条件： 管球；Cu、管電圧；40kV、管電流；20mA、モノクロメータ；グラフィット、スキャンスピード；4° /min、スキャンステップ；0.02°、走査軸；2 $\theta$ / $\theta$ 、発散スリット；1°、散乱スリット；1°、受光スリット；0.30mm、走査範囲；3~40°

#### 【0026】

##### 実施例 1

化合物 A 30 g を塩化メチレン 2000 g 中に溶解させ、これを減圧下濃縮して 5 重量%の溶液とした。得られた溶液を、噴霧乾燥機（GS31 型、ヤマト科学社製）にて処理（給気温度 70℃、送液速度は溶液として毎分 10 g）することにより、淡黄色の粉体 23 g を得た。得られた粉体は粉末 X 線回折測定にて特徴的な回折ピークを示さないことを確認した。

#### 【0027】

## 実施例 2

化合物 A 360 g を塩化メチレン 2600 g 中に溶解させ、これを減圧下濃縮して 8 重量%の濃縮液とした。得られた濃縮液と、メチルセルロース（メトローズ SM15、信越化学製）72 g をメタノール 2700 g 中に溶解させた溶液とを混合した。得られた溶液を、噴霧乾燥機（CL-8 型、大川原化工機製）にて処理（給気温度 90℃、送液速度は溶液として毎分 20 g）することにより、淡黄色の粉体 290 g を得た。得られた粉体は粉末 X 線回折測定にて特徴的な回折ピークを示さないことを確認した。

【0028】

## 実施例 3

化合物 A 20 g を塩化メチレン 1400 g 中に溶解させ、これを減圧下濃縮して 4 重量%の濃縮液とした。得られた濃縮液中にメタノール 320 g を加え、さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5R、信越化学製）4 g を加えて溶解させた。得られた溶液を、噴霧乾燥機（GS31 型）にて処理（給気温度 90℃、送液速度は溶液として毎分 10 g）することにより、淡黄色の粉体 13 g を得た。得られた粉体は粉末 X 線回折測定にて特徴的な回折ピークを示さないことを確認した。

【0029】

## 実施例 4

化合物 A 8 g を塩化メチレン 560 g 中に溶解させ、これを減圧下濃縮して 4 重量%の濃縮液とした。得られた濃縮液中にメタノール 120 g を加え、さらに、メチルセルロース（メトローズ SM15）1.6 g およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5R）1.6 g をそれぞれ加えて溶解させた。得られた溶液を、噴霧乾燥機（GS31 型）にて処理（給気温度 90℃、送液速度は溶液として毎分 10 g）することにより、淡黄色の粉体 7 g を得た。得られた粉体は粉末 X 線回折測定にて特徴的な回折ピークを示さないことを確認した。

【0030】

## 実施例 5～13

実施例 5～13 は、下記の方法により高分子化合物の種類のみを変えることに

より同様に調製した。化合物 A 8 g を塩化メチレン 5 6 0 g 中に溶解させ、これを減圧下濃縮して 4 重量%の濃縮液とした。得られた濃縮液中にメタノール 1 2 0 g を加え、さらに、エチルセルロース（信越エチルセルロース、信越化学製、実施例 5）1.6 g、または、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP、信越化学製、実施例 6）1.6 g、または、ヒドロキシプロピルセルロース（日曹 HPC-L、日本曹達製、実施例 7）1.6 g、または、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC、フロイント産業製、実施例 8）1.6 g、または、ポリビニルピロリドン（コリドン K 3 0、ビーエーエスエフジャパン製、実施例 9）1.6 g、または、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（AEA 三共、三共製、実施例 1 0）1.6 g、または、メタクリル酸コポリマー L（オイドラギット L、レームファルマ製、実施例 1 1）1.6 g、アミノアルキルメタクリルアクリレート コポリマー E（オイドラギット E、レームファルマ製、実施例 1 2）1.6 g、または、酢酸ビニル・ビニルピロリドン共重合体（プラスドン S-630、ISP 製、実施例 1 3）1.6 g をそれぞれ加えて溶解させた。得られた溶液を、それぞれ噴霧乾燥機（GS 3 1 型）にて処理（給気温度 9 0 °C、送液速度は溶液として毎分 1 0 g）することにより、淡黄色の粉体を得た。得られた粉体は何れも粉末 X 線回折測定にて特徴的な回折ピークを示さなかった。

#### 【 0 0 3 1 】

##### 実施例 1 4

実施例 1 で得られた非晶質（10.0 g）、マンニトール（10.0 g）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（2.0 g）、カルボキシメチルスターチナトリウム（5.0 g）、ステアリン酸マグネシウム（0.135 g）を混合し、ロータリー式打錠機にて製錠（打錠圧：2 ton/錠）した。得られた錠剤を乳鉢・乳棒にて解砕し、篩（JP 3 0 号）を用いて整粒した。得られた顆粒に、カルボキシメチルスターチナトリウム（10.0 g）を加えて混合し、その 371.35 mg をヒドロキシプロピルメチルセルロース製カプセル（0 号）に充填し、1 製剤あたり実施例 1 で得られた化合物 A の非晶質 1 0 0 mg 含有するカプセル剤とした。

#### 【 0 0 3 2 】

## 比較例 1

結晶として供給される化合物 A。粉末 X 線回折測定にて特徴的な回折ピークを示す。

【 0 0 3 3 】

## 試験例 1 粉末 X 線回折

実施例の項目に記載した粉末 X 線回折装置および測定条件にて実施例 1、2 及び比較例 1 の結晶性につき試験した。結果を図 1 に示す。

【 0 0 3 4 】

比較例 1 は、粉末 X 線回折にてその結晶格子を構成する当該分子の規則的な空間配置に起因する固有の回折ピークを示した。一方、本発明により得られた実施例 1、2 は、粉末 X 線回折にて何れも固有の回折ピークを与えない。特に例示はしないが、実施例 3 ~ 13 についても同様な結果を示すことを本発明者は別途確認した。これらのことから、実施例は何れも非晶質であると推定した。

【 0 0 3 5 】

## 試験例 2 溶解性試験 (1)

試験液を水および 1 % メチルセルロース水溶液とした場合の各種試料の溶解性を調べた。各種試料につき化合物 A として約 1 0 0 m g を試験液 5 0 0 m L 中に加え、パドルを用いて 2 0 0 r p m で攪拌した。経時的に採取した試料をメンブランフィルター (サンプレップ LCR13-LG、ミリポア製) にて濾過し、濾液を H P L C にて分析することによりその濃度を求めた。得られた結果をそれぞれ図 2 および 3 に示す。

【 0 0 3 6 】

試験液が水の場合 (図 2)、比較例 1 の溶解濃度は本系において 1  $\mu$  g/mL 以下であった。実施例 2 および 3 は約 1 8  $\mu$  g/mL の濃度を示し、それを 4 時間維持した。実施例 1 は約 5  $\mu$  g/mL の濃度に達した後、水中で結晶化することで、約 3  $\mu$  g/mL に低下した。一方、試験液が 1 % メチルセルロース水溶液の場合 (図 3)、比較例 1 の溶解濃度は試験液が水の場合と同様に 1  $\mu$  g/mL 以下であったが、実施例 1 は約 1 8  $\mu$  g/mL 以上を示しその濃度を 4 時間維持した。これらの結果から、メチルセルロースは結晶として供給される化合物 A の可溶化に寄与するもので

はなく、実施例1の結晶化を抑制することによるものと思われる。

【0037】

試験例3 溶解性試験(2)

水を試験液として、実施例14の溶解性を溶出試験器(富山産業製、NT-6100型、紫外吸光法による自動測定、検出波長: 246nm)にて調べた。実施例14で得られたカプセル剤(実施例1で得られた化合物Aの非晶質を100mg含有)を水(37℃)900mL中に加え、パドルを用いて100rpmで攪拌した。得られた結果を図4に示す。

【0038】

実施例1は、水の中では溶解濃度の速やかな低下を示す(図2)が、メチルセルロース水溶液中ではそのような溶解濃度の低下をきたすことがなく(図3)、実施例2または3と同様な溶解性を示した。この結果から、メチルセルロースおよび/またはヒドロキシプロピルメチルセルロースは、実施例1を用いて製剤化する場合の成分として配合されていれば良いことが推定される。

【0039】

このような観点から調製した実施例14(カプセル剤)の水中における溶解性試験の結果(図4)、配合されている実施例1は図2で示したような速やかな濃度低下を示さなかった。これらの結果から、実施例1も製剤の原料として有用な化合物Aの非晶質であり、メチルセルロースおよび/またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを製剤添加物として別途配合することにより、その溶解性が維持されることが確認された。

【0040】

試験例4 吸収性試験

各種試料を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、1晩絶食させたビーグル犬に経口投与後、血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC)を比較することで、試料間の吸収性を試験した。

【0041】

化合物Aは生体内に吸収されるとその生理活性を発現する本体である7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(以



下、化合物Bと称する)に変換される。化合物Aをイヌに経口投与した後の化合物Bの血漿中濃度推移を図5に示す。比較例1の結晶を経口投与した場合と比較して、実施例1の非晶質を投与後の化合物Bの血漿中濃度は有意に高かった。又、実施例1は、比較例1の8分の1の投与量であっても比較例1投与群をはるかに上回る血漿中濃度推移を示した。これらのことから、本発明により得られた非晶質および組成物には、顕著な吸収性の改善が確認された。同様の結果は、マウスやラットでも確認された。

#### 【0042】

##### 【発明の効果】

本発明によれば、化合物Aを非晶質に変換し、溶解性および吸収性を高めるための組成を確立できる。また、本発明による組成物は非晶質状態を維持する効果が高く、本発明の医薬組成物は経口投与用の製剤として有用である。

#### 【0043】

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、実施例1、2および比較例1（化合物A結晶）の粉末X線回折図である。

【図2】図2は、実施例1、2、3および比較例1の溶解性（試験液：水）を示す図である。

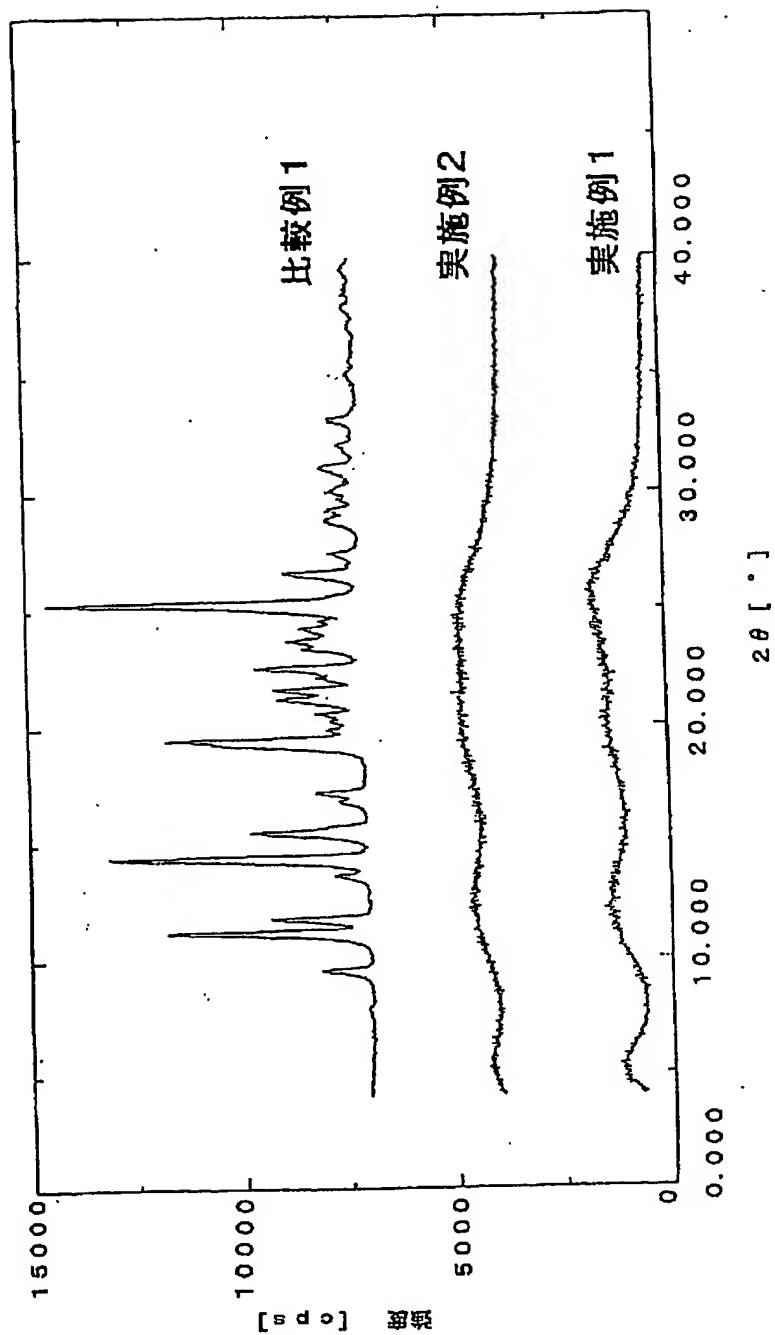
【図3】図3は、実施例1および比較例1の溶解性（試験液：1%メチルセルロース水溶液）を示す図である。

【図4】図4は、実施例1を用いて調製したカプセル剤（実施例14）の溶解性（試験液：水）を示す図である。

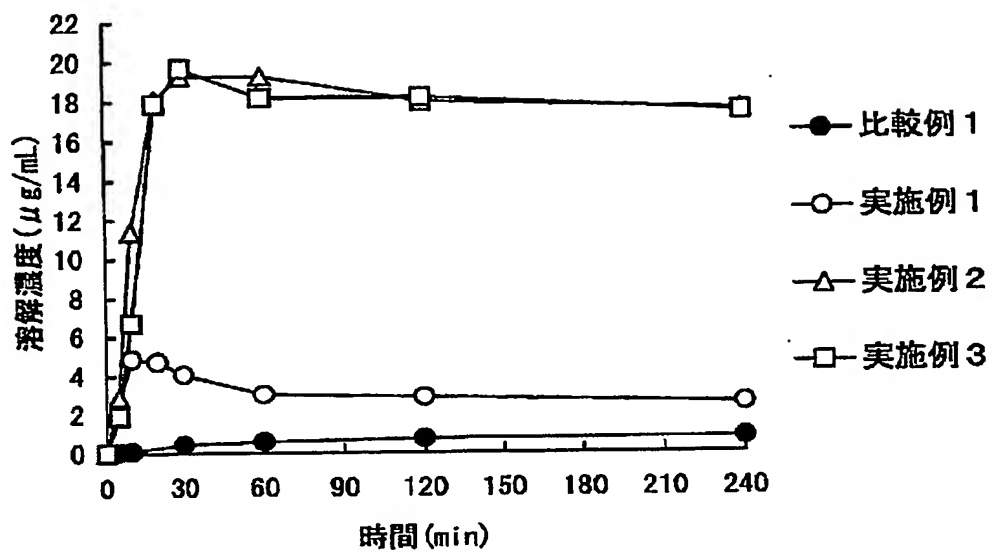
【図5】図5は、本発明により得られる実施例1および比較例1をそれぞれ1%メチルセルロース水溶液に懸濁させてビーグル犬に経口投与した場合の、血漿中薬物濃度推移を示す図である。

【書類名】 図面

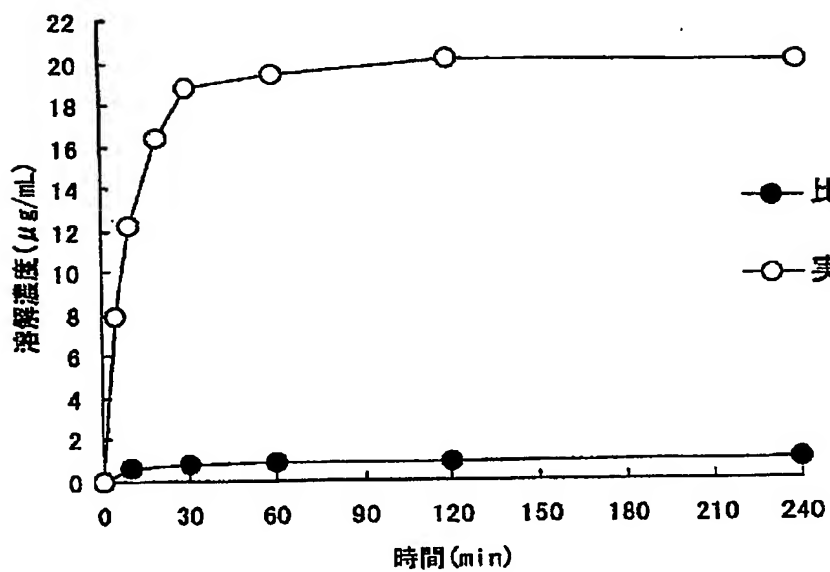
【図 1】



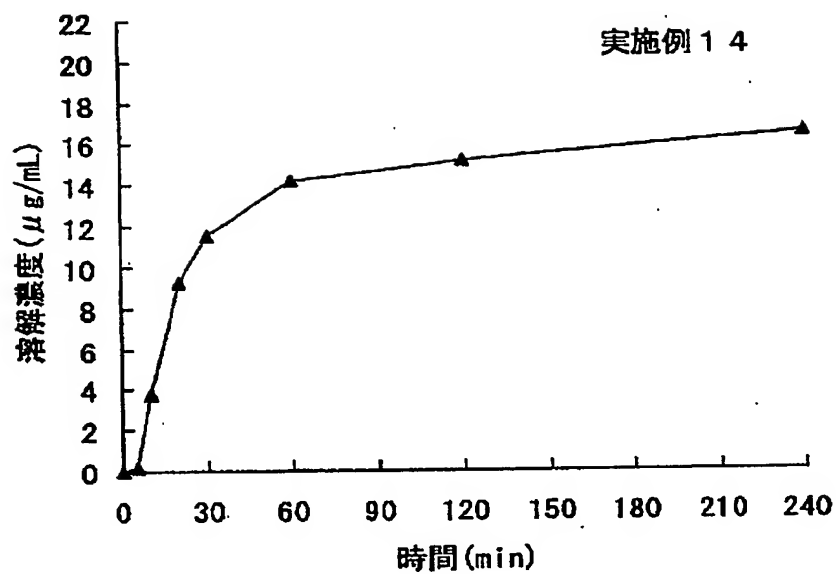
【図 2】



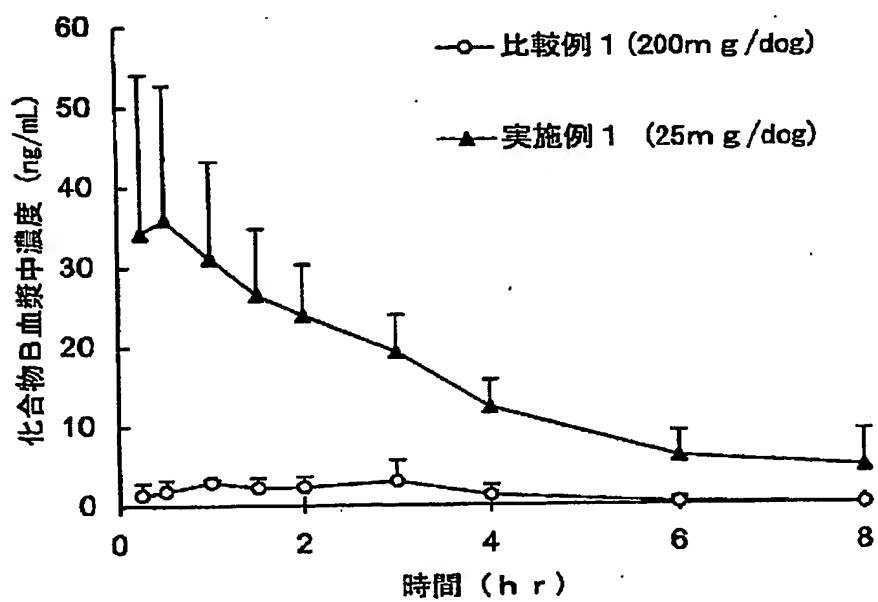
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 難溶性化合物を非晶質に変換し、溶解性および吸収性を改善するための組成を確立すること。

【解決手段】 難溶性化合物をある種の限られた溶媒に溶解した後、これを濃縮し、必要により高分子化合物を加え、得られる溶液を噴霧乾燥することで、非晶質に変換する。本発明による組成物は非晶質状態を維持する効果が高く、溶解性および吸収性を高めることができ、本発明の医薬組成物は、経口投与用の製剤として有用である。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006091]

1. 変更年月日	1990年 8月 3日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区京橋2丁目4番16号
氏 名	明治製菓株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**